



Experiência do Tratamento do Carcinoma Hepatocelular com Sorafenib no Centro Hospitalar do Porto

Ana Raquel Ferraz Pereira Fortuna

Experiência do Tratamento do Carcinoma Hepatocelular com Sorafenib no Centro Hospitalar do Porto

*Estudo retrospectivo de doentes diagnosticados
com carcinoma hepatocelular tratados com
sorafenib no Centro Hospitalar do Porto –
Hospital de Santo António*

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre
em Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto

Autora: Ana Raquel Ferraz Pereira Fortuna
6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
da Universidade do Porto
Número de aluna: 201102627
Email: ana.raquel.fortuna@hotmail.com

Orientadora: Dra. Ana Filipa Martins Ferreira
Castro
Licenciada em Medicina
Assistente hospitalar de Oncologia Médica do
Centro Hospitalar do Porto
Professora Associada Convidada da Unidade
Curricular de Medicina II do Mestrado
Integrado em Medicina do ICBAS-UP

Porto, 2017

Resumo

Introdução: O sorafenib é o único fármaco que aumenta a sobrevivência global no carcinoma hepatocelular avançado. Na ausência de alternativas terapêuticas, é importante caracterizar melhor os *outcomes* na prática clínica, de forma a encontrar fatores preditores de melhor resposta a este fármaco.

Objetivos: Análise e avaliação da experiência clínica com o sorafenib, de forma a estimar a sobrevivência global e a sobrevivência segundo variáveis relacionadas com características dos doentes e características dos tumores e identificar os preditores da sobrevivência dos doentes e respetivos fatores prognósticos. Também se pretende avaliar a resposta ao sorafenib.

Metodologia: Estudo de coorte retrospectivo de 123 doentes tratados com sorafenib para o carcinoma hepatocelular entre Dezembro de 2008 e Dezembro de 2016 num centro hospitalar de referência da região norte de Portugal. Foram colhidas informações demográficas, do carcinoma hepatocelular no diagnóstico e no início do sorafenib, motivo da suspensão e sobrevivência desde o início do sorafenib. A taxa de resposta ao tratamento foi avaliada pela confirmação imagiológica da presença ou ausência de tumor.

Resultados: A sobrevivência global mediana foi de 9,56 meses (AIQ: 7,49-11,63). A taxa de resposta completa foi de 1,7%. O sorafenib foi suspenso em 61% dos doentes, 70,7% por progressão da doença. Foram fatores prognósticos para a sobrevivência global, segundo a análise univariável, o Child-Pugh A, a ausência de invasão vascular ou metastização, o estado funcional ECOG 0-1 e duração do tratamento superior ou igual a 90 dias; pela análise multivariável, apenas a duração do tratamento mostrou efeito independente.

Conclusões: A taxa de sobrevivência foi superior à registada em diversos dos estudos publicados, em que doentes com boa função hepática e bom estado funcional, com ausência de invasão vascular ou metastização podem ter significativamente melhores *outcomes* clínicos. O tempo de tratamento com sorafenib mais prolongado tem impacto na sobrevivência dos doentes, pelo que a gestão de toxicidades, com o devido ajuste da dose, pode ser um fator determinante no sucesso da terapêutica.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular, sorafenib, quimioterapia, sobrevivência, tratamento

Abstract

Background: Sorafenib is the only drug that increases overall survival in advanced hepatocellular carcinoma. In the absence of alternative therapies, it is important to characterize outcomes in clinical practice, in order to find predictors of better response to this drug. The aim of the present study was to estimate the outcomes of such patients who were routinely treated with sorafenib at a single-center in the northern region of Portugal.

Methods: We retrospectively enrolled 123 patients with advanced hepatocellular carcinoma between December 2008 and December 2016. We collected demographic information and information about the diagnosis, the beginning of sorafenib, the suspension reason and survival from the beginning of sorafenib. The rate of response to treatment was evaluated by imaging confirmation of the presence or absence of tumor.

Results: The median overall survival was 9.56 months (AIQ: 7,49-11,63). The complete response rate was 1.7%. Sorafenib was suspended in 61% of patients, 70.7% due to disease progression. Were prognostic factors for overall survival, according to univariate analysis, the Child-Pugh A, absence of vascular or metastatic invasion, ECOG performance status 0-1 and duration of treatment \geq 90 days; by multivariate analysis, only the duration of treatment showed independent effect.

Conclusions: The survival rate was higher than that in many of the published studies; patients with good liver function and a good functional status, with no vascular or metastatic invasion may have significantly better clinical outcomes. The longer duration of treatment with sorafenib has an impact on patient survival, whereby the management of toxicities due to the adjustment of the dose can be a determining factor in the success of therapy.

Key words: hepatocellular carcinoma, sorafenib, chemotherapy, survival, treatment

Índice

Introdução	8
Métodos	11
Grupo de Estudo	12
Parâmetros Avaliados	12
Outcomes.....	13
Análise Estatística.....	13
Considerações Éticas	14
Resultados	15
Caraterização da população	16
<i>Outcomes</i> do tratamento com sorafenib	16
Tolerabilidade e segurança do tratamento com sorafenib	17
Fatores prognósticos para a sobrevivência global e progressão tumoral	17
Discussão.....	18
Referências.....	22
Anexos	27
Tabelas	29
Figuras	36

Índice de Tabelas

Tabela I – Dados demográficos e características basais	30
Tabela II – Análise univariável de fatores influenciadores da sobrevivência global.....	33
Tabela III – Regressão de Cox multivariável de fatores influenciadores da sobrevivência global.....	34
Tabela IV – Comparação da SG mediana com outros estudos realizados..	35

Índice de Figuras

Figura 1 – Estadiamento e tratamento de acordo com o sistema <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>	37
Figura 2 – Distribuição por faixa etária e por sexo	38
Figura 3 – Sobrevivência global	39
Figura 4 – Sobrevivência global de acordo com a escala de Child-Pugh....	40
Figura 5 – Sobrevivência global de acordo com a etiologia.	41
Figura 6 – Sobrevivência global de acordo com o estadio TNM	42
Figura 7 – Sobrevivência global de acordo com a invasão vascular ou metastização	43
Figura 8 – Sobrevivência global de acordo com o estado funcional ECOG..	44
Figura 9 – Sobrevivência global de acordo com o tratamento prévio.....	45
Figura 10 – Sobrevivência global de acordo com número de sessões de TACE prévias ao tratamento com sorafenib	46
Figura 11 – Sobrevivência global de acordo com a duração do tratamento com sorafenib.....	47

Abreviaturas

BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CHC	Carcinoma Hepatocelular
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FCED	Falecido com evidência de doença
FSED	Falecido sem evidência de doença
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RF	Ablação por radiofrequência
SG	Sobrevivência global
TACE	Quimioembolização Transarterial
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
VCED	Vivo com evidência de doença
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VSED	Vivo sem evidência de doença

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o sexto cancro mais frequente e a segunda causa de morte por cancro no mundo ^[1,2]. Em Portugal, os cancros hepáticos representavam, em 2012, 2,0% da incidência e 3,8% da mortalidade de todos os cancros ^[3]. Entre as principais etiologias encontram-se a infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) e C (VHC) e o consumo de álcool ^[1,4,5]. O CHC é diagnosticado frequentemente em fígados cirróticos (60 a 90%) e, apesar da vigilância ecográfica aconselhada, muitos são diagnosticados num estadio avançado, no qual menos de 20% são candidatos a tratamentos curativos, como a ressecção cirúrgica ou o transplante hepático, pelo que foram desenvolvidas terapias que permitam o tratamento em pacientes não indicados para a terapêutica curativa, como é o caso quimioembolização transarterial e a quimioterapia sistémica ^[4,6–8]. Com efeito, o CHC é geralmente caracterizado pelo mau prognóstico, aparecimento tardio de sintomas e pelas comorbilidades frequentemente associadas ^[4,9,10].

Sem tratamento específico, a taxa de sobrevivência aos 5 anos atinge os 70% nos estadios precoces, sendo inferior a 3 meses nos estadios avançados ou 25% a um ano ^[11–13]. Para os estadios *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) B-C, foi estimada uma sobrevivência global mediana de 11 a 20 meses ^[12,13]. Deste modo, o tratamento do CHC tem-se revelado um desafio no que diz respeito ao desenvolvimento de opções terapêuticas seguras e que tenham um impacto positivo no *outcome* clínico do paciente.

O único fármaco aprovado como primeira linha para os estadios avançados do CHC é o sorafenib, melhorando em cerca de 30% a sobrevivência dos doentes em fase avançada ^[14–16]. Uma das características predominantes destes tumores é a sua rica vascularização; com efeito, o sorafenib atua suprimindo o crescimento tumoral pelas suas propriedades anti-angiogénicas e anti-proliferativas, ao inibir vários recetores da tirosina cinase e do fator de crescimento ^[15–17].

As principais indicações do sorafenib (Fig. 1), segundo os critérios da classificação prognóstica da BCLC, são o estadio avançado (BCLC C) ou doentes não candidatos a tratamento curativo ou locorregional por alteração do estadio e/ou progressão intratável pela carga tumoral ^[14,18–20]. No entanto, esta terapêutica está associada a efeitos adversos significativos, para além do

elevado custo, podendo variar entre 2600 a 5300€/mês, dependendo da dose [19].

Atualmente vários fármacos com diferentes mecanismos farmacológicos estão a ser testados para o CHC avançado, mas nenhum demonstrou superioridade relativamente ao sorafenib, não existindo terapêutica de segunda linha em caso de falência do tratamento com este fármaco [10,14,17,21–23].

Este estudo retrospectivo tem como principal objetivo analisar e avaliar a experiência clínica do tratamento do CHC com sorafenib, no Centro Hospitalar do Porto (CHP) – Hospital de Santo António, de modo a estimar a sobrevivência global e a sobrevivência segundo variáveis relacionadas com as características dos doentes e dos tumores, procurando identificar os preditores da sobrevivência dos doentes e respetivos fatores prognósticos. É ainda objetivo deste estudo avaliar a resposta e a tolerabilidade ao tratamento.

MÉTODOS

Grupo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional de *coorte* retrospectiva de base hospitalar envolvendo todos os doentes com diagnóstico de CHC tratados com sorafenib no CHP, entre 01 de dezembro de 2008 a 31 de dezembro de 2016. Numa primeira fase, a identificação dos doentes foi realizada através da análise dos registos farmacêuticos hospitalares e posteriormente por consulta dos respetivos processos clínicos. Foram incluídos todos os doentes com idade superior a 18 anos, com diagnóstico imagiológico ou histopatológico de CHC, tratados com sorafenib, permitindo-se a inclusão de doentes com outras terapêuticas prévias dirigida ao CHC.

Parâmetros Avaliados

Para cada doente foram recolhidos dados demográficos, clínicos, bioquímicos e microbiológicos, nomeadamente: idade, sexo, data de óbito ou do último *follow-up*, data de diagnóstico do CHC ou da referenciação para o CHP, etiologia do CHC (vírus da hepatite B [VHB], vírus da hepatite C [VHC] ou outra etiologia), número e tratamento recebido antes do sorafenib (resseção cirúrgica, transplante hepático, quimioembolização transarterial [TACE], radiofrequência percutânea ou combinação entre eles), duração do tratamento com sorafenib, motivo da suspensão (toxicidade ou progressão clínica, analítica ou imagiológica da doença) e a evidência ou não do CHC atualmente ou na morte. À data do início da terapêutica com sorafenib, foram ainda recolhidos os seguintes dados: classificação segundo Child-Pugh (A, B ou C), estadiamento segundo TNM (IIIA, IIIB, IIIC, IVA ou IVB) ^[9], número de lesões (1 ou multifocal), presença ou ausência de invasão vascular ou de disseminação extra-hepática, estado funcional *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), valores analíticos de albumina (g/l), bilirrubina total, direta e indireta (mg/dl), α -fetoproteína (ng/ml), tempo de protrombina (segundos), leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$), linfócitos ($10^3/\text{mm}^3$ e %) e contagem de plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$).

Outcomes

O *outcome* principal foi estimar a sobrevivência global (SG) desde o início da terapêutica com o sorafenib. O tempo de sobrevivência, em meses, foi definido como o período entre o início da terapêutica com sorafenib e a ocorrência do óbito ou da última consulta. O evento de interesse foi o óbito atribuído apenas ao carcinoma hepatocelular.

Os *outcomes* secundários foram: identificar as causas mais comuns de suspensão do sorafenib e determinar os parâmetros que podem predizer uma melhor resposta ao tratamento, traduzindo-se por uma maior SG.

A taxa de resposta ao tratamento foi avaliada pela evidência imagiológica de tumor, tendo sido caracterizada de acordo com os critérios de RECIST 1.0. Em relação ao evento de interesse, os doentes foram divididos em quatro categorias: falecido com evidência de doença (FCED); falecido sem evidência de doença (FSED); vivo com evidência de doença (VCED) e vivo sem evidência de doença (VSED).

Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram sumarizadas pela média, desvio padrão, mediana e amplitude interquartil (Q1-Q3). As variáveis qualitativas foram sumarizadas pelas frequências absolutas e relativas.

As curvas de sobrevivência foram estimadas pelo método de *Kaplan-Meier* e comparadas pelo teste de *log-rank*.

Foi realizada uma regressão de Cox, incluindo-se no modelo final as cinco variáveis em estudo com melhor valor de p obtido previamente em análise univariada. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Os dados foram inicialmente recolhidos recorrendo ao *software Microsoft Excel*® 2013 e posteriormente a análise estatística foi executada no *software IBM SPSS Statistics*® versão 22.

Considerações Éticas

Este projeto foi previamente avaliado, tendo recebido autorização das seguintes entidades para a sua execução: Gabinete Coordenador de Investigação, Direção do departamento de Ensino, Formação e Investigação, Comissão de Ética para a Saúde e Conselho de Administração do CHP (Anexo 1).

Durante todo o estudo foi garantida a confidencialidade das informações recolhidas. Não existiram riscos associados à participação no estudo, nem benefícios diretos para os participantes. No entanto, o estudo poderá contribuir para aprofundar os conhecimentos sobre a otimização do tratamento do carcinoma hepatocelular com sorafenib.

RESULTADOS

Caraterização da população

A informação demográfica dos 123 doentes com CHC tratados com sorafenib encontra-se resumida na Tabela I. A idade média foi de 60,37 anos (DP = 9,91 anos) e cerca de 82% eram do sexo masculino (Fig. 2).

No início do tratamento com sorafenib, a maioria dos CHC era multifocal (79,1%) e apresentava invasão vascular ou metastização (59,0%). A hepatite não vírica foi a mais comum (43,9%), seguida do VHC (34,1%). Cerca de 67% dos doentes apresentavam CHC no estadio III da classificação TNM e 55% já tinham recebido tratamento prévio. A maioria dos doentes era Child-Pugh A, representando 80% da população, enquanto 19 e 0,8% eram Child-Pugh B e C, respetivamente. A maioria da população apresentava um bom estado funcional (0-1) e nenhum se encontrava no estadio 4 (incapacidade completa). O tempo mediano entre o diagnóstico e a data de início da terapêutica com sorafenib foi de 8,33 meses (0,07-91,96).

Outcomes do tratamento com sorafenib

Durante o período de *follow-up* faleceram 67% dos doentes. A mediana do período de *follow-up* após início do sorafenib foi de 6,93 meses (AIQ: 0,00-46,59).

A SG mediana foi de 9,56 meses (AIQ: 7,49-11,63) e a SG média de 15,50 meses (DP = 1,61) (Fig. 3). A taxa de sobrevivência aos 6 meses foi de 43%, a 1 ano de 25%, aos 2 anos de 15% e aos 3 anos de 2%.

A SG mediana dos doentes com Child-Pugh A foi estatisticamente mais longa quando comparada com a dos doentes com Child-Pugh B (10,81 vs 4,63 meses) ($p = 0,032$) (Fig. 4). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no *outcome* clínico do CHC causado por hepatite vírica (B e/ou C) ou de outra etiologia ($p = 0,809$) (Fig. 5), nem entre os doentes com CHC no estadio III, IVA e IVB, com uma SG de 9,56, 5,55 e 14,36 meses, respetivamente ($p = 0,421$) (Fig. 6). A presença de invasão vascular ou metastização conferiu uma menor SG mediana (9,00 meses), estatisticamente significativa, comparando com a sua ausência (11,70 meses) ($p = 0,036$) (Fig. 7).

Pacientes com ECOG de 0 obtiveram um *outcome* significativamente favorável de 11,60 meses, enquanto a SG mediana dos doentes com ECOG de

1 ou igual ou superior a 2 rondava os 7,29 e os 5,65 meses ($p = 0,036$), respetivamente (Fig. 8).

Embora a realização prévia de algum tipo de tratamento para o CHC, antes da prescrição do sorafenib, tenha resultado numa SG mediana superior (11,60 meses) comparativamente com a sua ausência (7,59 meses), tal não se revelou estatisticamente significativa ($p = 0,082$) (Fig. 9). Da mesma forma, as sessões de TACE também não demonstraram afetar o *outcome* clínico ($p = 0,589$) (Fig. 10).

Tolerabilidade e segurança do tratamento com sorafenib

A mediana da duração do tratamento com sorafenib foi de 128 dias (AIQ: 3-1354).

Pacientes medicados com sorafenib por um longo período de tempo (igual ou superior a 90 dias) apresentam uma SG mediana superior, de 12,35 meses, estatisticamente significativa, comparativamente com os que realizaram tratamento durante um período inferior a 90 dias, 3,02 meses ($p < 0,001$) (Fig. 11).

Em 75 doentes (61%) a terapêutica com sorafenib foi suspensa. Nestes, a progressão da doença foi a causa mais frequente de descontinuação (70,7%) e, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa, doentes que não suspenderam o sorafenib apresentavam uma SG mediana de 6,44 meses, enquanto na suspensão por toxicidade e por progressão da doença se obteve uma SG mediana de 12,35 e de 11,04 meses, respetivamente ($p = 0,342$).

A taxa de resposta completa verificou-se apenas em 2 doentes (1,7%).

Fatores prognósticos para a sobrevivência global e progressão tumoral

Na análise univariável da SG, apenas a escala de Child-Pugh A ($p = 0,036$), ausência de invasão vascular ou metastização ($p = 0,038$), estado funcional ECOG 0-1 ($p = 0,048$) e a duração do tratamento superior ou igual a 90 dias ($p < 0,001$) demonstraram influenciar significativamente a SG (Tabela II). No entanto, na análise multivariável, apenas a duração do tratamento com sorafenib mostrou ser um fator independente, estatisticamente significativo, a influenciar a SG ($p < 0,001$; IC 95%: 1,743-5,617) (Tabela III).

DISCUSSÃO

Atualmente, o sorafenib é o único tratamento sistémico eficaz no tratamento do CHC avançado, capaz de aumentar a SG global destes pacientes, apesar dos ensaios clínicos apenas demonstrarem benefício da sua utilização na doença hepática compensada e com bom estado funcional ECOG [15,16].

A SG mediana deste estudo foi de 9,56 meses. Comparativamente com os dois ensaios clínicos existentes, a SG mediana do nosso estudo foi inferior, aproximando-se mais à do estudo realizado na população europeia (estudo SHARP), cuja SG mediana foi de 10,7 meses [15]. Por outro lado, a SG mediana foi bastante superior à SG mediana do estudo Ásia-Pacífico (6,5 meses) [16].

Comparando ainda os nossos resultados com os obtidos noutros estudos observacionais, como se pode observar na Tabela IV, registámos, de uma forma geral, uma SG mediana superior na nossa população [20,24–32]. Estas diferenças podem ser explicadas pela grande proporção de doentes com função hepática preservada no nosso estudo, aproximando-se assim das características do estudo SHARP [15]. Com efeito, no início do tratamento do nosso estudo, cerca de 80% dos doentes apresentavam uma classificação de Child-Pugh A e 56% um estado funcional de 0. Deste modo, o *outcome* clínico destes doentes é mais favorável, com uma SG mediana de 10,81 e 11,60 meses, respetivamente.

Também a ausência de invasão vascular ou metastização revelou uma SG mediana superior, quando comparada com a presença destas alterações (11,7 vs 0,9 meses). No entanto, embora esta diferença na SG mediana fosse igualmente expectável de acordo com o estadió TNM, tal não se verificou (Fig. 6). Com efeito, parece existir um melhor *outcome* clínico no CHC confinado ao fígado, independentemente do número de lesões encontradas.

O estadió avançado do CHC engloba uma população muito heterogénea, com diferentes prognósticos. Neste estudo, cerca de 19,2% e 0,8% dos doentes eram Child-Pugh B e C, respetivamente. Por outro lado, 3,7% e 0,9% apresentavam estado funcional ECOG de 2 e 3, respetivamente.

Embora os ensaios clínicos SHARP e Ásia-Pacífico tenham demonstrado apenas um claro benefício do tratamento com sorafenib em doentes com doença hepática compensada [15,16], a sua utilização fora das recomendações atuais é frequente. Tal como neste estudo, vários estudos demonstraram uma associação entre o aumento da escala de Child-Pugh e uma pior SG. Com efeito, doentes com Child-Pugh B beneficiam do tratamento com sorafenib, mantendo

boa tolerância aos efeitos adversos do fármaco [24,25,27,28,32–35]. No entanto, apenas foi possível inferir conclusões relativamente à SG nos doentes com Child-Pugh A e B (10,81 vs 4,63 meses), uma vez que apenas registámos um caso Child-Pugh C.

De modo semelhante aos resultados obtidos para a escala de Child-Pugh, o estado funcional ECOG apresentou aqui uma forte associação à SG. Ou seja, um bom estado funcional (0 ou 1) associou-se a melhores resultados de SG mediana (11,60 e 7,29 meses, respetivamente), comparados com estadios ≥ 2 , com SG mediana de 5,65 meses. Estes resultados vão ao encontro dos obtidos noutros estudos que apontaram a importância do estado funcional ECOG [25,34,36], sendo inclusive indicado como fator independente para a SG, em que a análise multivariável atribuiu um *Hazard Ratio* de 3,369 ao estado 1-2, comparado com o estado 0 [34].

Os doentes sujeitos a períodos de tratamento mais prolongados com sorafenib (igual ou superior a 90 dias) apresentaram melhor *outcome* clínico, com uma SG mediana de 12,35 meses (vs 3,02). Estes resultados vão de encontro com os obtidos por Kudo M, *et al.*, que demonstraram que a duração do tratamento por um período igual ou superior a 90 dias também é, à semelhança do nosso estudo, um fator independente que contribui significativamente para a SG destes doentes [37]. De igual modo, também se verificou uma associação positiva entre a duração do tratamento e a SG nos estudos de Hsaio WD, *et al* e Arizumi T, *et al* [38,39], em que mesmo uma administração de doses mais baixas do que as recomendadas, podem resultar em benefícios no *outcome* do paciente [40]. Assim, a evidência atual enaltece a importância da duração do tratamento com sorafenib, com ajustes de dose de modo a ser tolerado pelo maior período de tempo possível.

No nosso estudo, a taxa de resposta completa foi de 1,7%. Se, por um lado, vários estudos defendem que nem toda a progressão imagiológica de doença se traduza numa diminuição do *outcome* clínico, por outro, algumas melhorias prognósticas foram demonstradas na ausência de diminuição da carga tumoral [15,41]. A avaliação imagiológica destes tumores pode-se revelar pouco importante, uma vez que apenas uma pequena percentagem de doentes apresenta resposta tumoral completa ou parcial (diminuição do tamanho do tumor), mas nem sempre a sua inexistência se associa a pior prognóstico

[16,19,24,31,32,41,42]. Desta forma, impõe-se a questão se a suspensão do sorafenib é benéfica ou não quando existe evidência de progressão da doença. Neste estudo, o sorafenib foi suspenso em 61% dos doentes. Na maioria dos casos (71%) tal deveu-se a progressão tumoral, o que é congruente com vários estudos [24,25,30,31,34]. Assim, a vigilância imagiológica durante o tratamento com sorafenib pode não trazer benefícios adicionais ao *outcome* clínico dos doentes, para além das desvantagens da exposição desnecessária a radiações.

A principal limitação deste estudo *single-center* é o seu desenho retrospectivo, mas também o facto de não ser um estudo randomizado e controlado, o que pode conduzir a resultados subestimados. Também por não existir um grupo de controlo, não foi possível fazer uma análise comparativa. Por outro lado, para além do pequeno número amostral, alguns doentes receberam outro tratamento além do sorafenib para o CHC. Também a inclusão de casos de transplante como tratamento prévio pode influenciar a resposta do sorafenib pelo uso concomitante de imunossuppressores [43]; mas pelo pequeno grupo desta subpopulação ($n=3$), é pouco provável este fator ter impacto nos resultados.

Em conclusão, este estudo retrospectivo sobre a avaliação do uso de sorafenib confirmou a adequação deste fármaco no tratamento do CHC avançado e revela que os nossos resultados são muito sobreponíveis aos ensaios clínicos que deram aprovação do sorafenib, o que demonstra a melhor escolha e seguimento dos doentes, com uma sobrevivência global mediana de 9,56 meses, sendo particularmente mais favorável em doentes com função hepática preservada, sem invasão vascular ou metastização e bom estado funcional. A extensão do seu uso em doentes com função hepática deteriorada, como Child-Pugh B ou C, pode não ser vantajosa, dado o seu mau prognóstico e a sobrevivência global limitada. A duração do tratamento tem um efeito independente no prognóstico, em que tratamentos longos (≥ 90 dias) têm melhores *outcomes* clínicos, pelo que, para melhorar a sobrevivência global destes doentes é recomendado implementar a terapêutica com sorafenib o mais precocemente possível, ajustando as doses e continuando pelo maior período temporal. Assim, é imperativo a continuação da realização de estudos da utilização de sorafenib na prática clínica, de forma a melhorar a sua utilização na população de doentes da vida real.

REFERÊNCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1118–27.
3. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 19];Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? *World J Exp Med* 2016;6(1):21–36.
5. Galun D, Basaric D, Zuvela M, Bulajic P, Bogdanovic A, Bidzic N, et al. Hepatocellular carcinoma: From clinical practice to evidence-based treatment protocols. *World J Hepatol* 2015;7(20):2274–91.
6. Bellissimo F, Pinzone MR, Cacopardo B, Nunnari G. Diagnostic and therapeutic management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015;21(42):12003–21.
7. Arciero CA, Sigurdson ER. Liver-directed therapies for hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(8):768–74.
8. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* (London, England) 2012;379(9822):1245–55.
9. Addissie BD, Roberts LR. Classification and Staging of Hepatocellular Carcinoma: An Aid to Clinical Decision-Making. *Clin Liver Dis* 2015;19(2):277–94.
10. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016;150(4):836–53.
11. Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC-Refined RECIST. *Semin Liver Dis* 2014;34(4):444–55.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908–43.
13. Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M, Craxi A. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol*

- Hepatol 2009;6(3):159–69.
14. Díaz-González Á, Reig M, Bruix J. Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis* 2016;34(5):597–602.
 15. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;8(359):378–90.
 16. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25–34.
 17. Trojan J, Zangos S, Schnitzbauer AA. Diagnostics and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in 2016: Standards and Developments. *Visc Med* 2016;32(2):116–20.
 18. Waller LP, Deshpande V, Pyrsopoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. *World J Hepatol* 2015;7(26):2648–63.
 19. Colagrande S, Regini F, Taliani GG, Nardi C, Inghilesi AL. Advanced hepatocellular carcinoma and sorafenib: Diagnosis, indications, clinical and radiological follow-up. *World J Hepatol* 2015;7(8):1041–53.
 20. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Inoue M, Wakamatsu T, et al. Analysis of sorafenib outcome: Focusing on the clinical course in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2016;11(8):1–18.
 21. Connell LC, Harding JJ, Abou-Alfa GK. Advanced Hepatocellular Cancer: the Current State of Future Research. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(8):43.
 22. Moriguchi M, Umemura A, Itoh Y. Current status and future prospects of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2016;9(4):184–90.
 23. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, et al. Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a prospective multicenter cohort study. *Oncotarget* 2016;7(39):64400–64409.
 24. Lee SH, Song IH, Noh R, Kang HY, Kim SB, Ko SY, et al. Clinical outcomes of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a retrospective study of routine clinical practice in multi-institutions. *BMC Cancer* 2015;15(1):236.

25. Doyle A, Marsh P, Gill R, Rodov M, Mohsen W, Varma P, et al. Sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma: a multi-centre real-world study. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(8):979–85.
26. Lee S, Kim BK, Kim SU, Park SY, Kim JK, Lee HW, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(7):1463–9.
27. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Fagiuoli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24(2):406–11.
28. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Konigsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009;14(1):70–6.
29. Lamarca A, Abdel-Rahman O, Salu I, McNamara MG, Valle JW, Hubner RA. Identification of clinical biomarkers for patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. *Clin Transl Oncol* 2016;1–9.
30. Endo M, Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Sakamoto A, et al. Comparison of five staging systems in hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: A single-center experience. *Mol Clin Oncol* 2016;515–22.
31. Lee I-C, Chen Y-T, Chao Y, Huo T-I, Li C-P, Su C-W, et al. Determinants of survival after sorafenib failure in patients with BCLC-C hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(14):e688.
32. Kim DY, Kim HJ, Han KH, Han SY, Heo J, Woo HY, et al. Real-life experience of sorafenib treatment for hepatocellular carcinoma in Korea: From GIDEON data. *Cancer Res Treat* 2016;48(4):1243–52.
33. Sohn W, Paik Y-H, Cho J-Y, Lim HY, Ahn JM, Sinn DH, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma with extrahepatic spread: treatment outcome and prognostic factors. *J Hepatol* 2015;62(5):1112–21.
34. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54(6):2055–63.
35. Kaneko S, Ikeda K, Matsuzaki Y, Furuse J, Minami H, Okayama Y, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with

- hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study. *J Gastroenterol* 2016;51(10):1011–21.
36. Llovet JM, Pena CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(8):2290–300.
 37. Kudo M, Ueshima K, Arizumi T. Real-life clinical practice with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: A single-center experience. *Dig Dis* 2012;30(6):609–16.
 38. Hsiao W-D, Peng C-Y, Chuang P-H, Lai H-C, Cheng K-S, Chou J-W, et al. Evaluation of dose-efficacy of sorafenib and effect of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2016;16(1):50.
 39. Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M, Chishina H, Kono M, Takita M, et al. Real-Life Clinical Practice with Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Experience Second Analysis. *Dig Dis* 2015;33(6):728–34.
 40. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, et al. Is intra-patient sorafenib dose re-escalation safe and tolerable in patients with advanced hepatocellular carcinoma? *Int J Clin Oncol* 2014;19(6):1029–36.
 41. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 2014;63(5):844–55.
 42. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378–90.
 43. Vitale A, Boccagni P, Kertusha X, Zanusi G, D'Amico F, Lodo E, et al. Sorafenib for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? *Transplant Proc* 2012;44(7):1989–91.
 44. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg Oncol* 2016;25(2):74–85.

ANEXOS

Exma. Sra. Ana Fortuna

Aluna do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM- “Experiência do tratamento no carcinoma hepatocelular no CHP” - N/ REF.ª 2017.018 (018-DEFI /018-CES)

O Conselho de Administração do CHP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Oncologia desta Instituição e tendo como Investigador Principal Ana Fortuna, aluna do ICBAS.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido Parecer Favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO 19 ABR. 2017

Dr. PAULO BARBOSA	Dr.ª ÉLIA GOMES
Presidente	Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS	Dr. RUI PEDROSO
Diretor Clínico	Vogal Executivo
Enf.ª EDUARDO ALVES	
Enfermeiro Diretor	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.ª.

Anexo 1 – Parecer Ético

TABELAS

Idade, anos (n = 123)	
Média (desvio padrão)	60,37 (9,91)
Mediana (Q1-Q3)	60,00 (54,00-68,00)
30-40 anos, n, (%)	4 (3,3)
41-50 anos, n, (%)	10 (8,1)
51-60 anos, n, (%)	54 (43,9)
61-70 anos, n, (%)	32 (26,0)
>70 anos, n, (%)	23 (18,7)
Gênero (n = 123)	
Masculino, n, (%)	101 (82,1)
Feminino, n, (%)	22 (17,9)
Morte (n = 112)	
n, (%)	75 (67,0)
Etiologia (n = 116)	
VHB, n, (%)	18 (14,6)
VHC, n, (%)	42 (34,1)
VHB + VHC, n, (%)	2 (1,6)
Outra etiologia, n, (%)	54 (43,9)
Child-Pugh (n = 120)	
A, n, (%)	96 (80,0)
B, n, (%)	23 (19,2)
C, n, (%)	1 (0,8)
Número de lesões (n = 123)	
1, n, (%)	13 (9,4)
Multifocal, n, (%)	110 (79,1)
Invasão vascular ou metastização (n = 122)	
n, (%)	72 (59,0)
Estadio TNM (n = 119)	
IIIA, n, (%)	37 (31,1)
IIIB, n, (%)	42 (35,3)
IIIC, n, (%)	1 (0,8)
IVA, n, (%)	17 (14,3)
IVB, n, (%)	22 (18,5)
ECOG (n = 109)	
0, n, (%)	61 (56,0)
1, n, (%)	43 (39,4)
2, n, (%)	4 (3,7)
3, n, (%)	1 (0,9)

Tabela I – Dados demográficos e características basais.

Q1-Q3: Q1 - percentil 25; Q3 - percentil 75; VHB – vírus da hepatite B; VHC – vírus da hepatite C; TACE – quimioembolização transarterial; RF – ablação por radiofrequência; FCED – falecido com evidência de doença; VCED – vivo com evidência de doença; VSED – vivo sem evidência de doença.

Bilirrubina total (mg/dL)	
Média (desvio padrão)	1,49 (2,25)
Mediana (Q1-Q3)	1,05 (0,64-1,70)
Bilirrubina direta (mg/dL)	
Média (desvio padrão)	1,59 (4,40)
Mediana (Q1-Q3)	0,62 (0,64-1,70)
Bilirrubina indireta (mg/dL)	
Média (desvio padrão)	1,02 (2,70)
Mediana (Q1-Q3)	0,64 (0,41-0,80)
Albumina (g/dL)	
Média (desvio padrão)	3,78 (0,65)
Mediana (Q1-Q3)	3,82 (3,39-4,10)
α-Fetoproteína (ng/ml)	
Média (desvio padrão)	17557,86 (100450,03)
Mediana (Q1-Q3)	97,70 (5,93-159)
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Média (desvio padrão)	6,03 (2,30)
Mediana (Q1-Q3)	5,61 (4,39-7,14)
Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Média (desvio padrão)	1,56 (1,27)
Mediana (Q1-Q3)	1,37 (0,98-1,75)
Linfócitos (%)	
Média (desvio padrão)	24,70 (9,01)
Mediana (Q1-Q3)	24,50 (17,70-30,00)
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
Média (desvio padrão)	166,02 (168,38)
Mediana (Q1-Q3)	132 (90-195)
Tempo de protrombina (segundos)	
Média (desvio padrão)	13,78 (4,34)
Mediana (Q1-Q3)	12,90 (11,90-14,50)
Tratamento prévio ($n = 123$)	
Sim, n , (%)	68 (55,3)
TACE, n , (%)	43 (63,2)
RF, n , (%)	8 (11,8)
TACE + RF, n , (%)	10 (14,7)
Resseção cirúrgica, n , (%)	4 (5,90)
Transplante, n , (%)	3 (4,40)
Número de sessões ($n = 68$)	
1, n , (%)	29 (42,60)
2, n , (%)	23 (33,80)
≥ 3 , n , (%)	16 (23,50)

Tabela I – Dados demográficos e características basais (continuação).

Tempo entre o diagnóstico e o início do sorafenib (meses) (n = 122)	
Média (desvio padrão)	14,15 (17,67)
Mediana (Q1-Q3)	8,33 (1,68-20,72)
Duração do sorafenib (dias) (n = 121)	
Média (desvio padrão)	231,75 (268,52)
Mediana (Q1-Q3)	128 (3-1354)
Período de <i>follow-up</i> (meses) (n = 123)	
Média (desvio padrão)	10,19 (10,03)
Mediana (Q1-Q3)	6,93 (0,00-46,59)
Motivo da suspensão (n = 75)	
Toxicidade, n, (%)	22 (29,3)
Progressão clínica, n, (%)	23 (30,7)
Progressão analítica, n, (%)	10 (13,3)
Progressão imagiológica, n, (%)	4 (5,3)
Progressão clínica e analítica, n, (%)	8 (10,7)
Progressão clínica e imagiológica, n, (%)	5 (6,7)
Progressão analítica e imagiológica, n, (%)	2 (2,7)
Progressão clínica, analítica e imagiológica, n, (%)	1 (1,3)
Estado final (n= 120)	
FCED, n, (%)	75 (62,5)
VCED, n, (%)	43 (35,8)
VSED, n, (%)	2 (1,7)

Tabela I – Dados demográficos e características basais (continuação).

Fatores	Categoria	Valor de p	Hazard ratio	IC 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Duração do Tratamento	< 90 dias	<0,001	1	0,199	0,551
	≥ 90 dias		0,331		
ECOG	0-1	0,033	1	1,099	8,735
	≥2		3,098		
Child-Pugh	A	0,036	1	1,045	3,583
	B		1,935		
Invasão Vascular ou metastização	Não	0,038	1	1,028	2,663
	Sim		1,655		
Leucócitos	<11x10 ³ /mm ³	0,052	1	0,989	10,699
	≥11x10 ³ /mm ³		3,252		
Albumina	<5,2 g/l	0,062	1	0,910	52,644
	≥5,2 g/l		6,921		
Bilirrubina Direta	<0,3 mg/dL	0,083	1	0,927	3,517
	≥0,3 mg/dL		1,805		
Tratamento Prévio	Sim	0,084	1	0,946	2,409
	Não		1,510		
Bilirrubina Indireta	<0,8 mg/dL	0,087	1	0,921	3,312
	≥0,8 mg/L		1,747		

Tabela II – Análise univariável de fatores influenciadores da sobrevivência global.

IC 95% – intervalo de confiança de 95%; ECOG – estado funcional de Eastern Cooperative Oncology Group.

Variáveis	B	Erro Padrão	<i>Hazard ratio</i>	Valor de <i>p</i>	IC 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Duração do Tratamento	1,141	0,299	3,128	<0,001	1,743	5,617
Child-Pugh	0,308	0,386	1,360	0,426	0,638	2,900
ECOG	0,707	1,164	2,028	0,281	0,561	7,333
Leucócitos	0,118	1,035	1,126	0,909	0,148	8,553
Invasão Vascular ou metastização	0,473	0,266	1,605	0,075	0,953	2,704

Tabela III – Regressão de Cox multivariável de fatores influenciadores da sobrevivência global ($p<0,001$).

IC 95% – intervalo de confiança de 95%; ECOG – estado funcional de Eastern Cooperative Oncology Group

Autor	N	SG mediana (AIQ) (meses)
Kudo M, <i>et al</i> ^[37]	188	15,6 (10,6-20,6)
Arizumi T, <i>et al</i> ^[39]	241	14,3 (9,3-18,6)
Llovet J, <i>et al</i> ^[15]	299	10,7 (9,4-13,3)
Nakano N, <i>et al</i> ^[23]	315	10,6 (0,4-57,3)
Fortuna A, <i>et al</i>	123	9,56 (7,49-11,63)
Ogasawara S, <i>et al</i> ^[20]	190	9,5 (7,2-11,9)
Pressiani T, <i>et al</i> ^[27]	297	9,1 (0,4-49,1)
Kim DY, <i>et al</i> ^[32]	482	8,5
Lee I-C, <i>et al</i> ^[31]	149	8,0 (6,4-9,6)
Endo M, <i>et al</i> ^[30]	143	6,9 (5,1-8,6)
Cheng A-L, <i>et al</i> ^[16]	150	6,5 (5,56-7,56)
Lamarca A, <i>et al</i> ^[29]	85	6,5 (4,9-8,01)
Pinter M, <i>et al</i> ^[28]	59	6,5 (0,4-17,4)
Doyle A, <i>et al</i> ^[25]	320	5,4 (2,8-9,7)
Lee S, <i>et al</i> ^[26]	87	5,0 (4,0-5,9)
Lee SH, <i>et al</i> ^[24]	116	4,1

Tabela IV – Comparação da SG mediana com outros estudos realizados.

FIGURAS

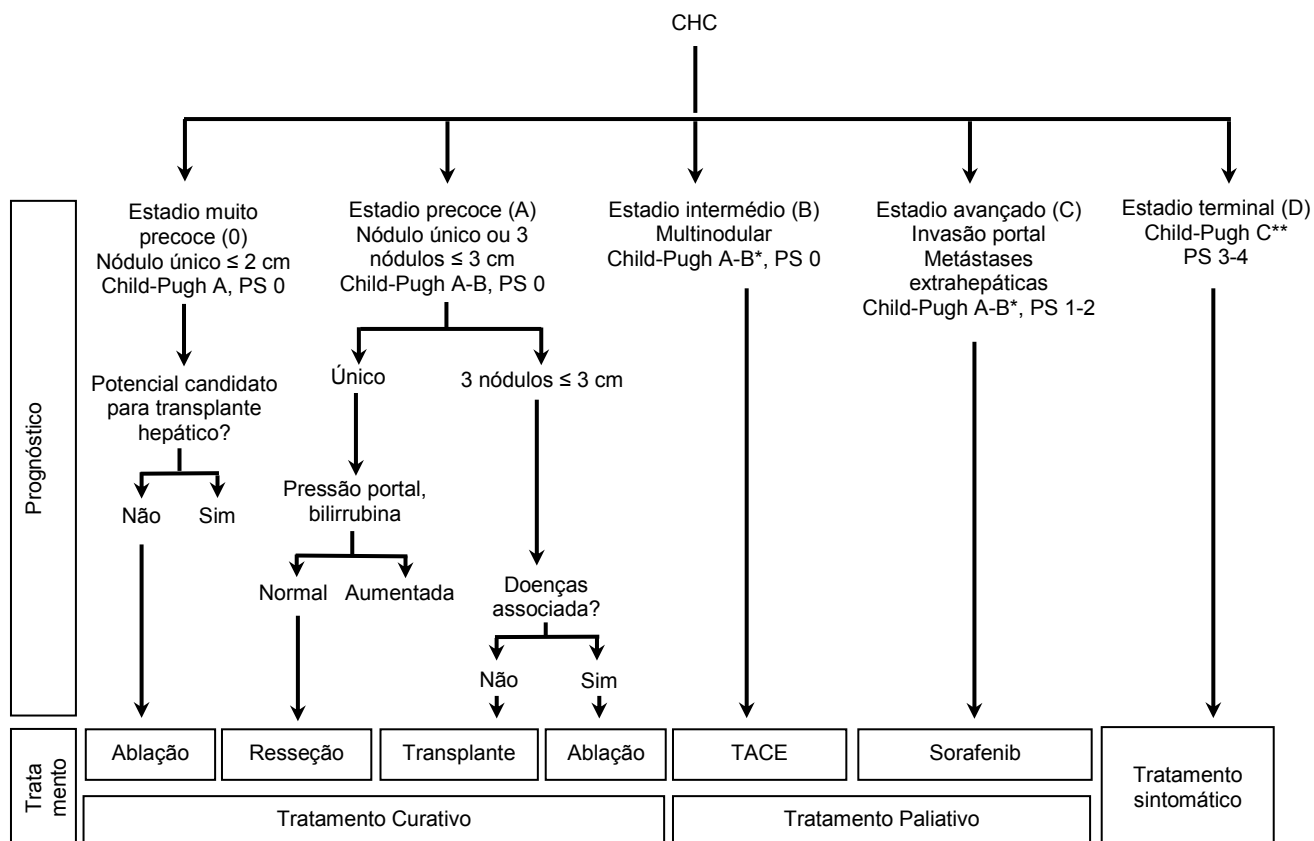


Fig. 1 – Estadiamento e tratamento de acordo com o sistema *Barcelona Clinic Liver Cancer*.

O prognóstico inclui parâmetros clínicos e relacionados com as características tumorais. O tratamento deve ser recomendado tendo por base a evolução de determinados parâmetros, tais como a idade do paciente e a presença de comorbilidades ^[14].

*A classificação Child-Pugh em fases avançadas de insuficiência hepática não é sensível para apurar com precisão os doentes que beneficiariam de transplante hepático.

** Os doentes em fase terminal da cirrose por disfunção hepática acentuada devem ser considerados para transplante hepático. O CHC pode ser uma contraindicação, se exceder os critérios em vigor ^[14,44].

Adaptado de *European Association for the Study of the Liver* ^[12].

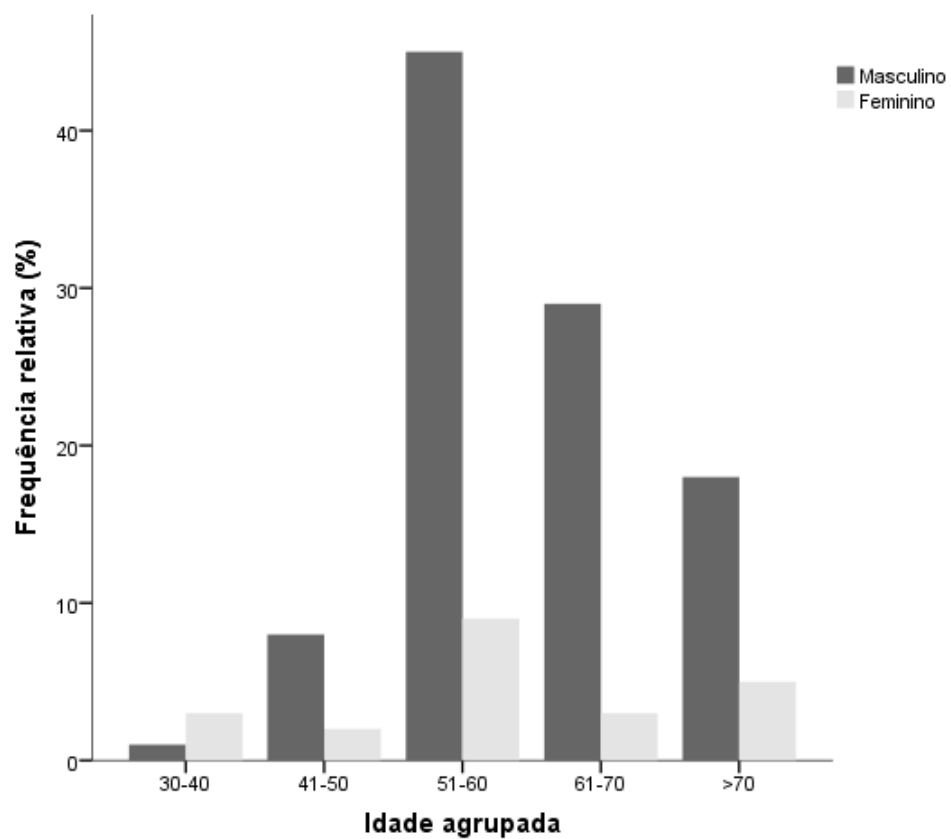


Fig. 2 – Distribuição por faixa etária e por sexo.

A faixa etária com maior número de casos sujeitos a tratamento com sorafenib foi a dos 51-60 anos, em ambos os sexos.

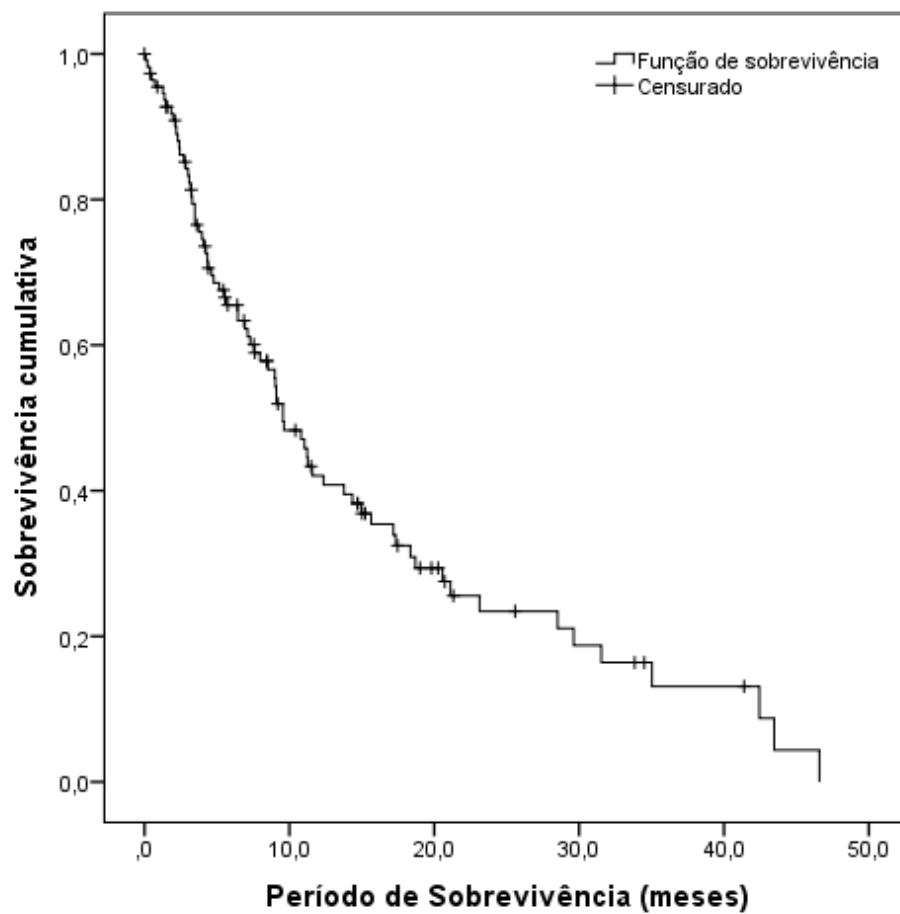


Fig. 3 – Sobrevivência global da população do estudo tratada com sorafenib.
A sobrevivência global mediana foi de 9,56 meses (IC 95%, 7,49-11,63).

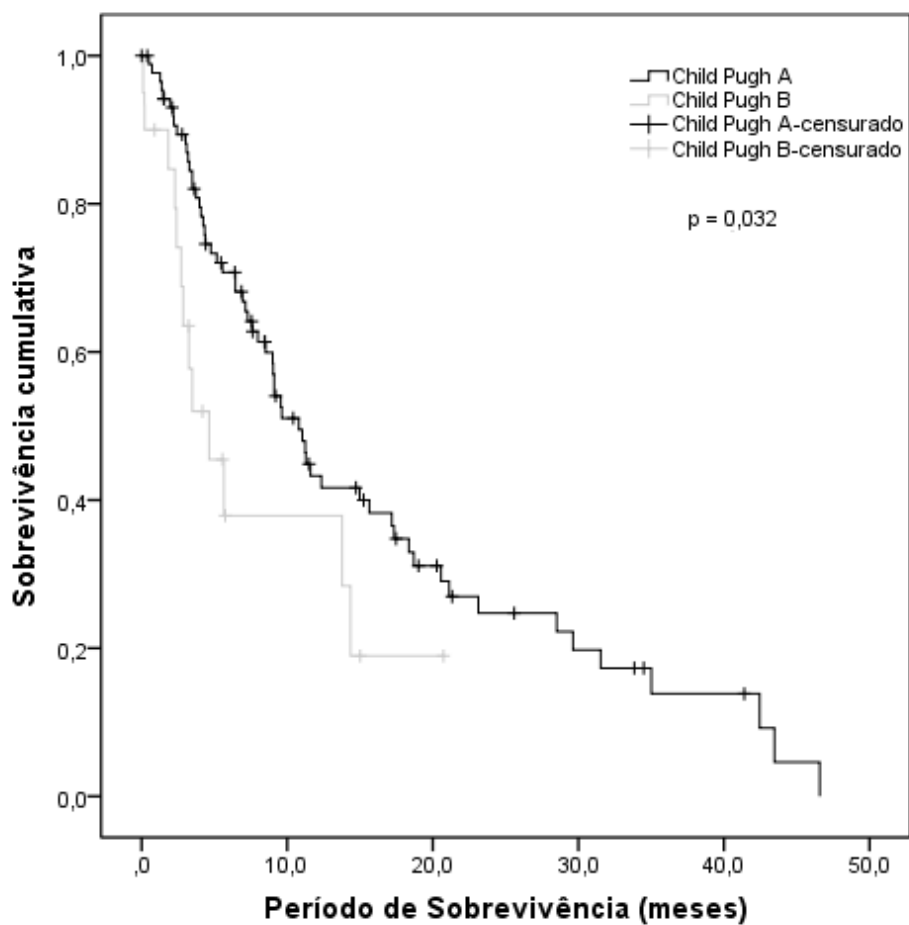


Fig. 4 – Sobrevivência global de acordo com a escala de Child-Pugh.

A sobrevivência global mediana dos doentes com Child-Pugh A foi de 10,81 meses (IC 95%, 8,71-12,91), que é estatisticamente significativa comparada com a dos doentes com Child-Pugh B de 4,63 meses ($p = 0,032$; IC 95%, 1,822-7,44).

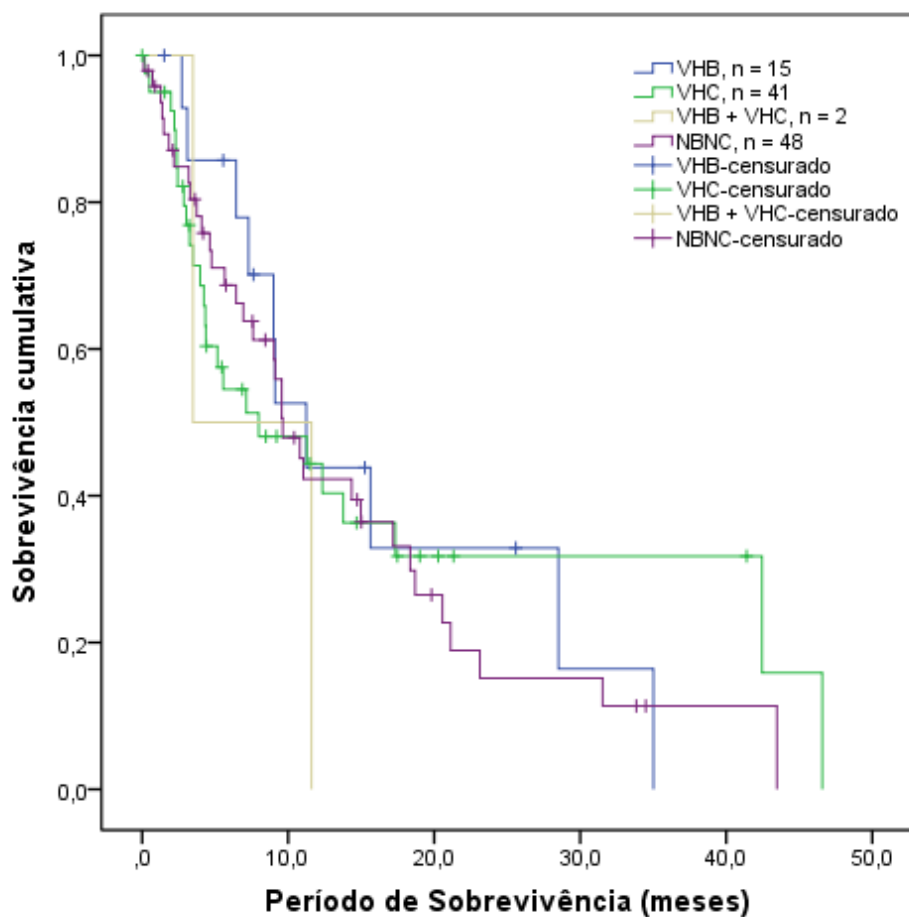


Fig. 5 – Sobrevivência global de acordo com a etiologia.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global mediana do CHC causado por hepatite vírica (B e/ou C) ou de outra etiologia ($p = 0,809$).

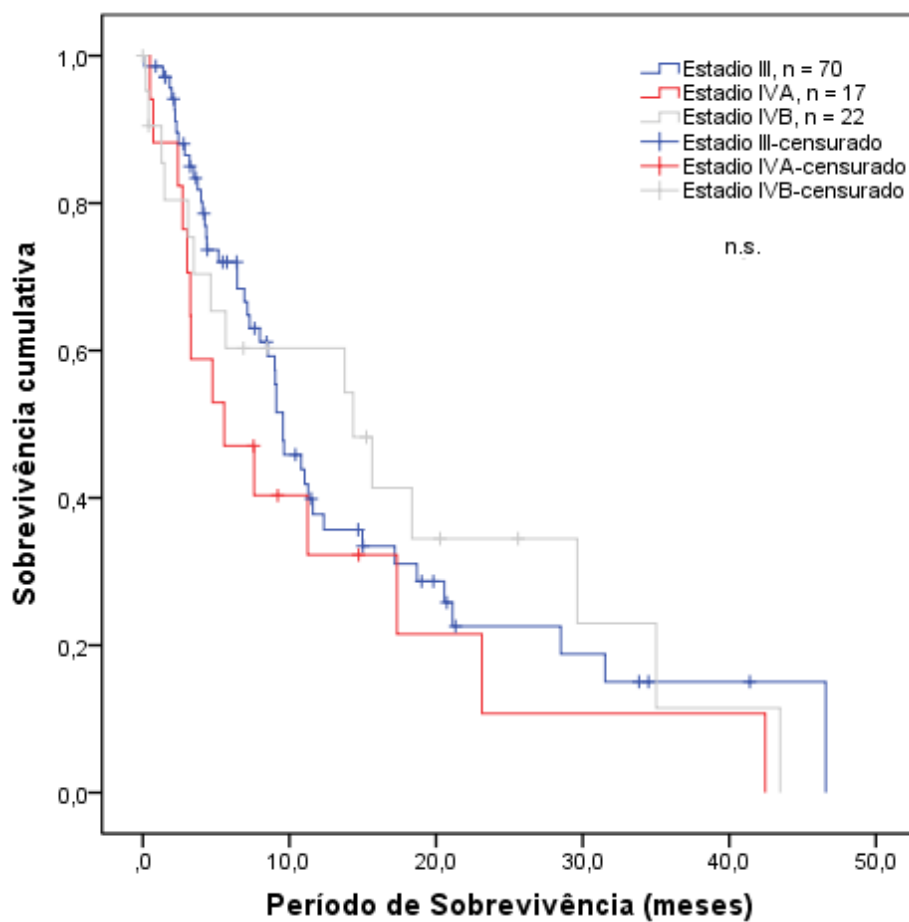


Fig. 6 – Sobrevivência global de acordo com o estadio TNM.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global mediana entre CHC estadio III, IVA e IVB, com uma sobrevivência global de 9,56, 5,55 e 14,36 meses, respectivamente ($p = 0,421$).

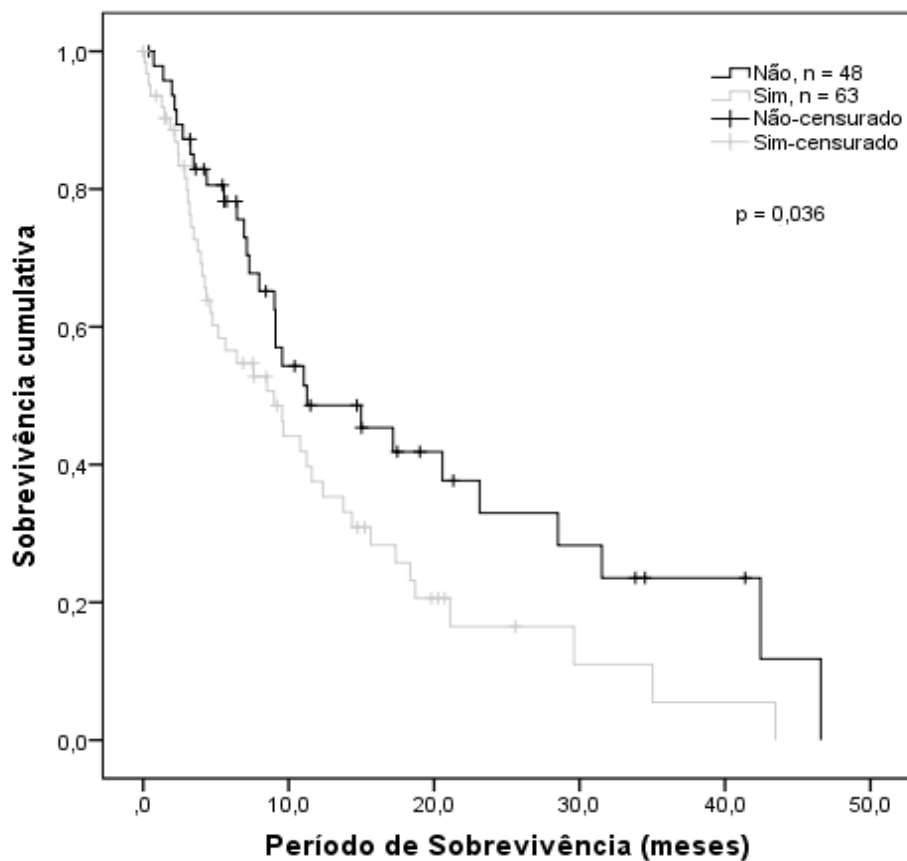


Fig. 7 – Sobrevivência global de acordo com a invasão vascular ou metastização.

A presença de invasão vascular ou metastização conferiu uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,036$), sendo a sobrevivência global mediana de 9,00 meses (IC 95%, 4,757-13,247), comparando com a sua ausência, que apresenta 11,70 meses (IC 95%, 2,879-19,659).

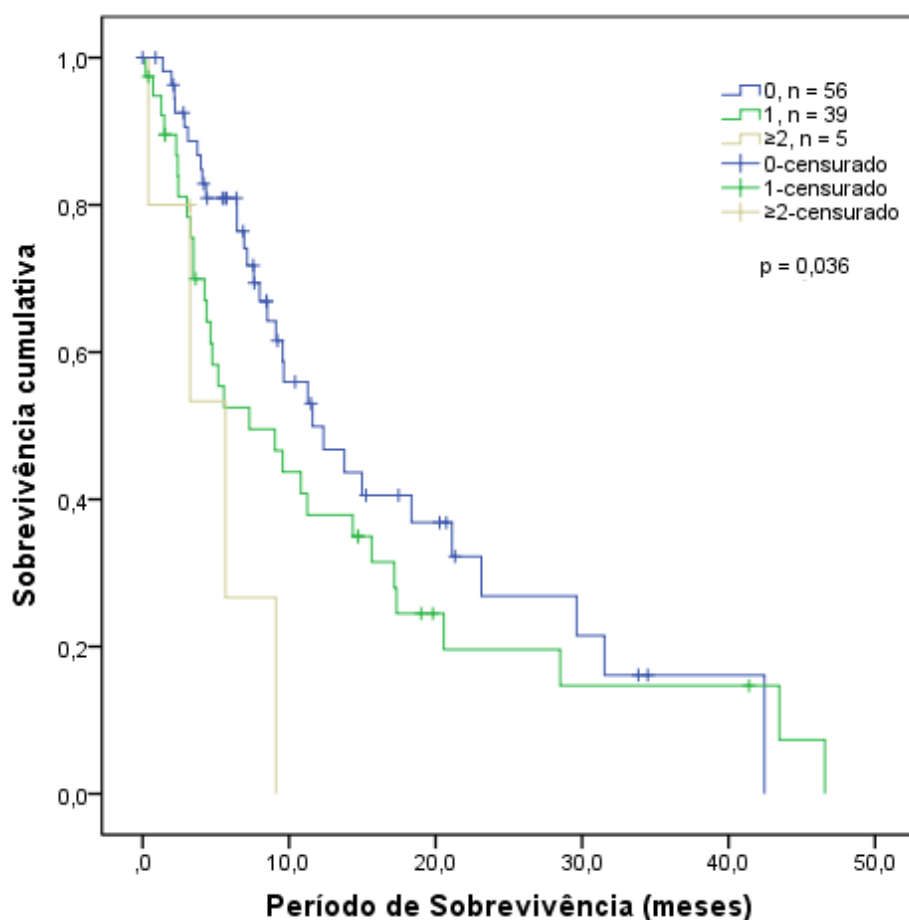


Fig. 8 – Sobrevivência global de acordo com o estado funcional ECOG.

Um estado funcional de 0 apresenta uma sobrevivência global mediana de 11,598 meses (IC 95%, 6,373-16,822) significativamente superior à sobrevivência global mediana dos estados funcionais de 1 ou ≥ 2, 7,294 (IC 95%, 1,052-13,535) e 5,651 meses (IC 95%, 1,290-10,012) ($p = 0,036$), respetivamente.

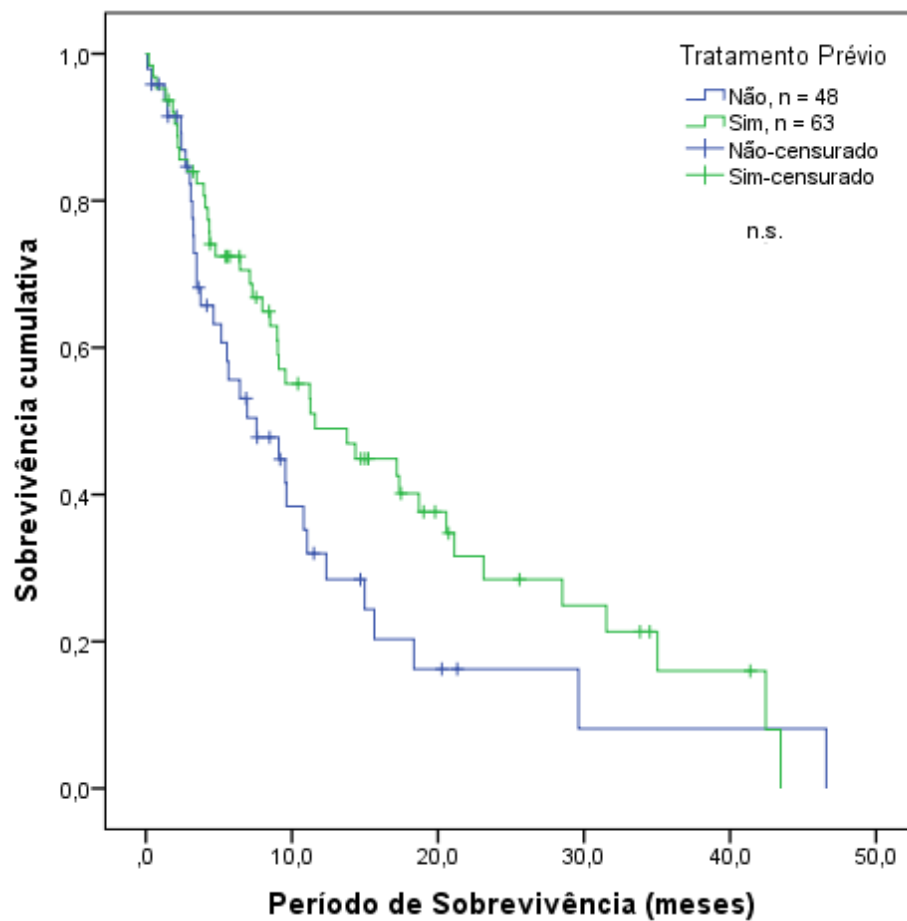


Fig. 9 – Sobrevivência global de acordo com a realização de tratamento prévio.

Não se obteve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global mediana entre os pacientes que realizaram ou não tratamento prévio antes do sorafenib ($p = 0,082$).

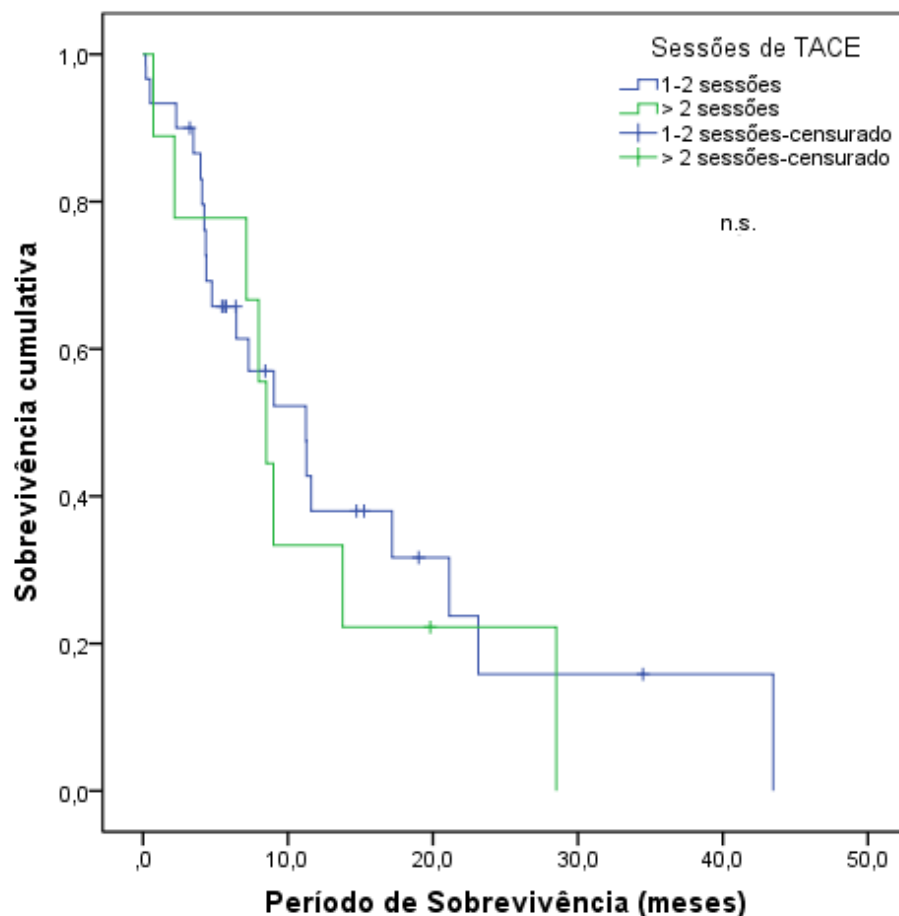


Fig. 10 – Sobrevivência global de acordo com número de sessões de TACE prévias ao tratamento com sorafenib.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global mediana nos pacientes que realizaram entre 1 ou 2 sessões e mais do que 2 sessões de TACE ($p = 0,589$).

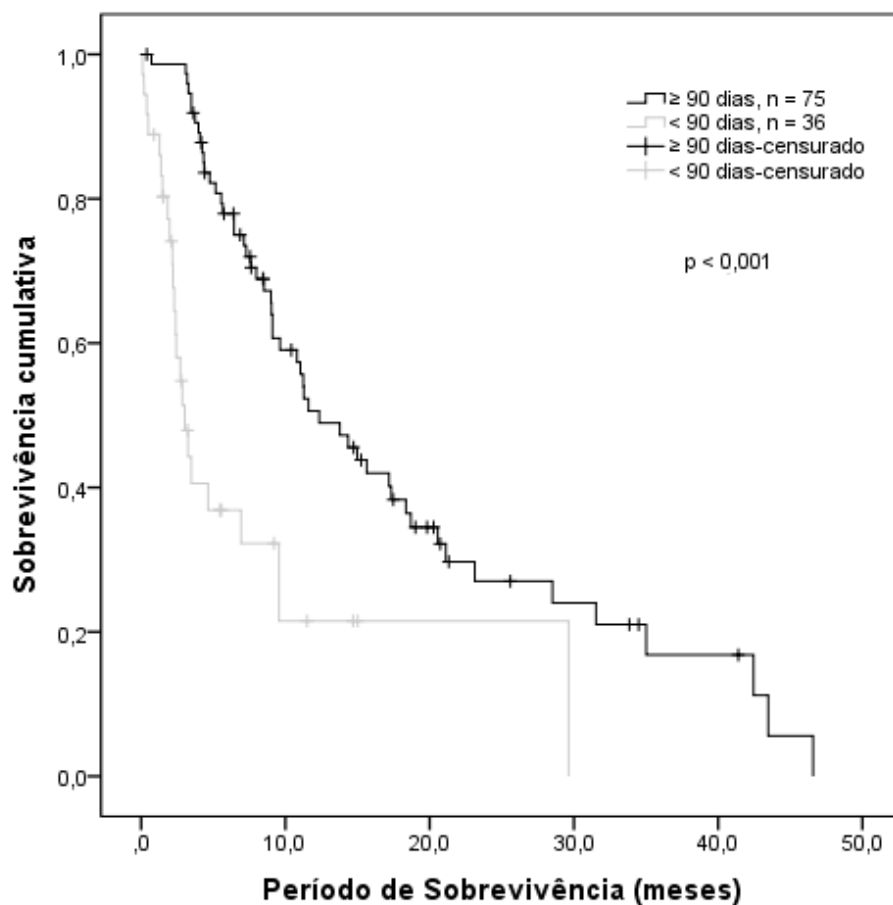


Fig. 11 – Sobrevivência global de acordo com a duração do tratamento com sorafenib.

Pacientes que receberam sorafenib por um período superior ou igual a 90 dias obtiveram uma sobrevivência global mediana de 12,353 (IC 95%, 8,284-16,423) apresentando uma diferença estatisticamente significativa relativamente aos que receberam menos de 90 dias, cuja sobrevivência global mediana foi de 3,023 (IC 95%, 1,982-4,063) ($p < 0,001$).